

Student prosjektoppgave vår 2006

Orale Leukoplakier

Litteraturstudie

og

retrospektiv pasientundersøkelse

foretatt ved avd. for oral kirurgi og oral medisin, ved Det Odontologiske fakultet, UiO

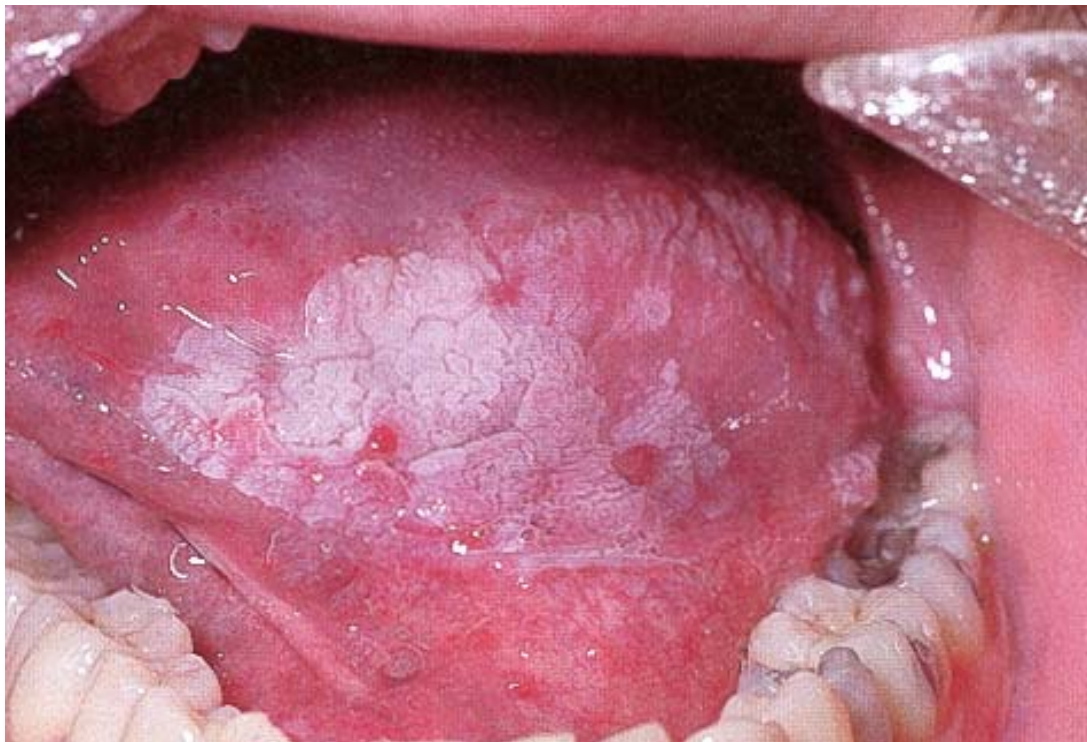


Foto: Oral pathology, Regezi, Sciubba, Jordan

Eva - Marie Ross H-01

Heidi W. Mæland Johnsen H-01

Veileder: 1. amanuensis, dr.odont Bente Brokstad Herlofson

Del 1	3
1 Innledning	3
1.1 Definisjon	3
1.2 Inndeling av leukoplaki	4
1.3 Histopatologi	5
1.4 Etiologi	7
1.5 Incidens og prevalens	8
1.6 Predileksjonsted	8
1.7 Risikofaktorer	9
1.7.1 Eiteldysplasi	9
1.7.2 Tobakk	10
1.7.3 Alkohol	10
1.7.4 Transformasjonsrisiko relatert til predileksjonsted	11
1.7.5 Genetiske risikofaktorer	11
1.7.6 DNA ploid	11
1.8 Prognosen ved oralt plateepitelkarsinom	13
1.9 Plateepitelkarsinom med og uten leukoplaki	13
1.10 Differensialdiagnoser	14
1.11 Behandlingsmetoder	15
1.11.1 Kirurgi	17
1.11.2 Laserkirurgi	21
1.11.3 Fotodynamisk terapi, PDT	21
1.11.4 Kryoterapi	23
1.11.5 Topikal bleomycin	23
1.11.6 NSAIDs	23
1.11.7 A-vitamin, retinoider, betakaroten	24
Del 2	26
2 Retrospektiv undersøkelse av pasienter med orale leukoplakier	26
2.1 Materiale og metode	26
2.1.1 Pasientgrunnlag og undersøkelsesdesign	26
2.1.2 Sekundærdata	27
2.1.3 Datainnsamlingsproblemer	27
2.1.4 Kvalitetskriterier	28
2.1.5 Validitet	28
2.1.6 Reliabilitet	29
2.2 Avgrensning	29
2.3 Resultater	30
2.3.1 Prevalens	30
2.3.2 Kjønn	30
2.3.3 Alder	30
2.3.4 Røyking	30
2.3.5 Alkoholmisbruk	31
2.3.6 Candida albicans	31
2.3.7 Lokalisasjon av leukoplakiene	32
2.3.8 Inndeling	32
2.3.9 Grad av dysplasi	33
2.3.10 Røyking sammenholdt med dysplasi	33
2.3.11 Ploiditet	34
2.3.12 Tidligere kreft i munnhulen	34
2.3.13 Bruk av NSAIDs	34

2.3.14 Hjerte- og karsykdommer.....	35
2.3.15 Revmatiske sykdommer	35
2.3.16 Behandling	35
2.3.17 Residiv.....	36
2.3.18 Oppfølging	36
2.4 Diskusjon.....	37
2.5 Ettertanke	39
2.6 Forslag til journalstandardisering ved orale leukoplakier.....	40
3 Litteraturliste.....	41
Takk til	43

Del 1

1 Innledning

Hvert år rammes om lag 250 personer i Norge av kreft i munnhulen, og forekomsten øker i yngre aldersgrupper. Prognosen for denne pasientgruppen er svært dårlig, og man regner med at bare 30-40 % av de rammende pasientene er i live 5 år etter satt diagnose. Dette til tross for omfattende forskning på området for å forbedre behandlingen av munnhulekreft.

Tidlig diagnostikk og behandling er derfor nødvendig for å redusere sykkelighet og dødelighet av munnhulekreft.

Man regner med at et stort antall av plateepitelkarsinomer i munnhulen er utviklet fra leukoplakier eller erytroplakier. Leukoplaki har en forekomst i befolkningen på 2-5 %. Dette innebærer at man i et yrkesliv som tannlege trolig vil møte på flere pasienter med leukoplaki.

Dette medførte at vi fikk lyst til å lære mer om tilstanden. Vi ønsker som allmennpraktiserende tannleger å bli gode til å diagnostisere på et tidlig tidspunkt og henvise til nødvendig ekspertise. Vi har derfor valgt å skrive vår masteroppgave om orale leukoplakier, og håper også at andre som leser oppgaven blir mer oppmerksomme på tilstanden, slik at man kan gi de affiserte pasientene best mulig oppfølging og eventuell behandling.

1.1 Definisjon

"Oral Leukoplakia is a predominantly white lesion of the oral mucosa that cannot be characterized as any other defineable lesion"¹.

Dette er en anerkjent definisjon av oral leukoplaki som også brukes av verdens Helseorganisasjon. (WHO).

Leukoplaki er en klinisk diagnose. Den refererer til hvite flekker som ikke kan skrapes bort eller relateres til andre kjente sykdommer. Hvite forandringer forårsaket av traume, herunder friksjon, snuslesjon, smokers` s palate, morsicatio buccarum, candida eller white sponge nevus, benevnes ikke leukoplaki.

Leukoplaki kan tilsynelatende se klinisk ensartet ut, men likevel ha en betraktelig mikroskopisk heterogenitet. Mikroskopisk diagnose kan variere fra å være benign hyperkeratose til invasivt plateepitelkarsinom. En biopsi er derfor nødvendig for å sette endelig diagnose.

1.2 Inndeling av leukoplaki

Leukoplaki klassifiseres i to grupper, *homogen* og ikke *homogen*.

Homogen leukoplaki defineres som *"A predominantly white lesion of uniform flat, thin appearance that may exhibit shallow cracks and has a smooth, wrinkled or corrugated surface with a consistent texture throughout"*².



Homogen leukoplaki, foto: Oral Pathology. Regezi, Sciubba, Jordan.

¹ Axell et al 1994.

² International symposium on oral white lesions, Axell et al 1994

Ikke homogen defineres som "A predominantly white or white and red lesion(erythroleukoplakia) that may be irregularly flat, nodular, papular or exophytic. The nodular lesion have slightly raised, rounded, red and/or white excrescences and the exophytic lesion have irregular blunt or sharp projections"³.

- Erytroleukoplaki
- Nodulær/papulær
- Exofytisk
- Proliferativ verrukøs leukoplaki



Ikke homogen leukoplaki , foto: Oral and maxillofacial surgery. Pedler, Frame.

Det er vesentlig å skille mellom disse to hovedgruppene, da man antar at ikke homogene leukoplakier innebærer en høyere malignitetsrisiko⁴. Med dette menes at det er en høyere risiko for utvikling av oralt plateepitelcarcinom.

1.3 Histopatologi

Histopatologiske forandringer varierer fra hyperkeratose, dysplasi og carcinoma in situ, til invasivt plateepitel carcinom. Dysplasi indikerer unormalt epitel, samt uordnet cellevekst, mens atypi refererer til kjerne-avvik i cellen. Dysplasi graderes som *mild*, *moderat* og *alvorlig*. Dette blir diagnostisert av patologer ved hjelp av mikroskop.

³ International symposium on oral White lesions, Axèll et al 1994

⁴ The Cochrane library, volum 4.2005

Mikroskopisk karakteristikk av dysplasi inkluderer variasjoner i cellulær proliferasjon og modning av epitelet. Følgende kriterier for dysplasi kan forekomme i ulike kombinasjoner:

- tap av polaritet i basalcellene
- basalcelle hyperplasi
- dråpeformet rete pegs
- forandret forhold mellom kjerne og cytoplasma
- unormal keratinocytt stratifisering
- forhøyet antall mitoser
- suprabasale mitoser
- pleomorfisme
- nukleær hyperkromatisme
- forstørrede kjerner
- tap av intercellulær adhesjon
- keratinisering i stratum spinosum

Jo høyere antall av individuelle kriterier funnet i biopsien, desto mer alvorlig er graden av dysplasi⁵.

Leukoplaki med moderat dysplasi

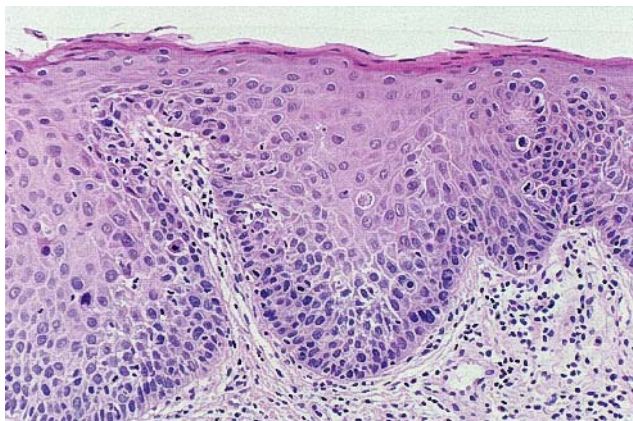


Foto: Oral Pathology, Regezi, Sciubba, Jordan

⁵ Oral Pathol, Reichart, Philipsen

Leukoplaki med alvorlig dysplasi

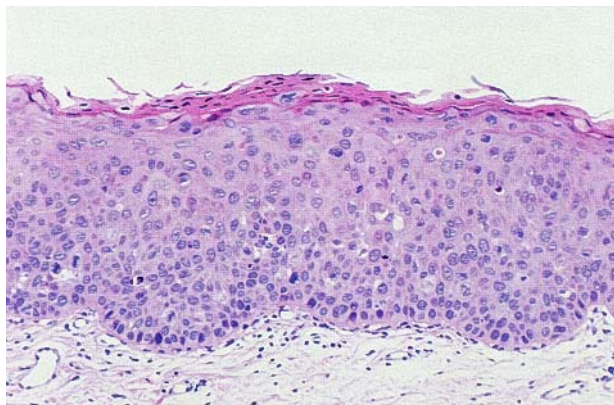


Foto: Oral Pathology, Regezi, Sciubba, Jordan

En høyere grad av dysplasi er ansett å inneha en større risiko for utvikling av cancer. Det viser seg at hovedparten av alle plateepitel- carcinomer som oppstår i munnhulen, utgår fra dysplastisk vev. Men man kan likevel ikke forutsi hvilke dysplasier som vil progrediere til plateepitelcarcinom.

Carcinoma in situ brukes når hele tykkelsen av epitelet er involvert i dysplastiske forandringer. Carcinoma in situ brukes også når cellulær atypi er spesielt uttalt, selv om forandringene ikke omfatter hele området fra basalmembranen til overflaten. Når carcinoma in situ først er diagnostisert, er dette en irreversibel forandring. Likevel kan det ta opp til flere år før det skjer en invasjon av omliggende vev.

Invasivt plateepitelcarcinom oppstår når et lite antall epitelceller invaderer lamina propria 1-2 mm under basalmembranen. På dette stadiet er risikoen for regional metastase liten⁶.

1.4 Etiologi

Leukoplaki kan være idiopatisk. Men ved mange tilfeller er forandringene etiologisk relatert til tobakk, og viser regresjon etter uteblitt bruk av tobakk. Andre faktorer som alkoholmisbruk, traume, og infeksjon med candida albicans, kan også være av etiologisk betydning.

⁶ oral pathol, Regezi, Sciubba, Jordan

Ernæringsfaktorer, som jernmangelanemi og utvikling av sideropen dysfagi (plummer-Vinson eller Paterson-Kelly syndrom) har også blitt omtalt som mulige etiologiske faktorer⁷.

Siden de fleste leukoplakier er asymptomatiske, ligger utfordringen i å hindre malign utvikling. Alle leukoplakier er i utgangspunktet precancerøse forandringer. Med dette menes et morfologisk forandret vev, der cancer lettere kan utvikles sammenlignet med tilsynelatende normalt vev⁸. Transformasjonsraten varierer fra studie til studie og ligger mellom 0,6 – 18 %⁹. Den store differansen skyldes trolig ulik underliggende patologi og bruk av tobakk, samt forskjellig diagnostiske kriterier og oppfølgingsintervaller.

Geografiske forskjeller i transformasjonsraten, samt prevalens og lokalisasjon av leukoplakier, kan relateres til tobakksvaner i ulike deler av verden.

1.5 Incidens og prevalens

Leukoplaki har en prevalens på 2-5 %, avhengig av geografiske områder. Blant de kliniske studiene som er gjort i forskjellige land på ulike tidspunkt, har India den høyeste prevalens på 4,2 %. I Sverige er det rapportert en prevalens på 3,6 % og i Tyskland 0,9 %.

Leukoplaki forekommer stort sett hos personer over 30 år, hvorpå høyeste incidens er hos personer over 50 år. Det er også en signifikant variasjon mellom menn og kvinner i de foretatte kliniske studiene. I India er menn mer affisert, kontra i vesten hvor kvinne/mann ratioen er 1:1¹⁰.

1.6 Predileksjonsted

Munngulvet og den ventrale overflaten av tungen er hovedsete for rundt 10-15 % av alle intraorale leukoplakier, og de fleste leukoplakier i disse områdene, viser et bølget utseende.

⁷ Oral pathol, Regezi, Sciubba, Jordan

⁸ Forelesningshefte, B.B. Herlofsen

⁹ Deborah Greenspan 2004

¹⁰ Oral Pathol, Reichart, Philipsen

Nesten halvparten av alle leukoplakier har predileksjonsted i mandibulas sulcus vestibulum, maxillas og mandibulas gingiva, tunge, og munngulv. Den relative risiko for malignitetsutvikling er varierende for forskjellige områder i munnhulen.

Studier viser at kvinner står for nesten $\frac{3}{4}$ av observerte leukoplakier i munngulvet, kontra ellers i munnhulen hvor de bare er involvert i $\frac{1}{3}$ av observerte leukoplakier. Pasienter som røyker har en signifikant høyere prevalens av leukoplakier i munngulvet, fremfor andre steder i munnhulen¹¹.

1.7 Risikofaktorer

Til tross for en relativt lav transformasjonsrate har pasienter med orale leukoplakier en økt helserisiko. Man regner at stort sett alle plateepitelcarcinomer i munnhulen er utviklet fra leukoplakier eller erytroplakier. Sistnevnte diagnose er mest alvorlig, hvorved man regner med at 90 % av de røde flekkene vil utvikle seg til munnhulekreft¹². Prognosen til de pasienter som utvikler oralt plateepitelcarcinom kan være svært dårlig. Man regner med at bare 30- 40 % av de rammede pasientene er i live 5 år etter satt diagnose¹³. Det er derfor viktig å kartlegge pasienter med økt risiko for munnhulekreft på et tidlig stadium. Til dette formålet er det vesentlig å identifisere og redusere risikofaktorer som er forbundet med malign transformasjon.

1.7.1 Epiteldysplasi

Man vet i dag at epiteldysplasi er en risikofaktor. Men det er til tider stor uenighet mellom patologene omkring graden av dysplasi, da dette blir subjektivt vurdert. Likevel brukes epiteldysplasi i dag som en viktig indikator for å forutsi malignitetsrisiko. Dette til tross for at de fleste dysplasier ikke progredierer til oral cancer¹⁴.

¹¹ Oral Pathol, Reichart, Philipsen

¹² Den norske lægeforening nr. 26/ 2001

¹³ Tidsskrift for Den norske lægeforening nr. 26/2001

¹⁴ Deborah Greenspan 2004

1.7.2 Tobakk

En annen vesentlig risikofaktor for precancerøse orale forandringer, er tobakk. Dette gjelder da både tyggetobakk og inhalerende tobakk (sigaretter med/ uten filter, samt pipe). Tobakken inneholder bl.a. polycykliske hydrokarboner, aldehyder, aromatiske aminer, og nitrosaminer som man antar er karsinogene komponenter. Tyggetobakk og røyking blir i India regnet som en av de største risikofaktorene for precancerøse forandringer¹⁵. Der bruker en stor del av befolkningen en tyggetobakk som kalles ”betel quid” eller ”pan”. Det er en blanding av betelblader, nøtter, lime og tobakk. Man røyker også tobakken som sigaretter i form av ”bidi”. Dette er en lokal måte å rulle sigaretter av rå tobakk i tørket tembuhurni blader. Studier fra India viser at både avståelse fra tyggetobakk og inhalerende tobakk assosieres med tilbakegang av orale leukplakier¹⁶.

1.7.3 Alkohol

Selv om alkohol er en risikofaktor for oral cancer, er man usikker på om det er en risikofaktor for oral leukoplaki. I en tverrsnittstudie foretatt på pasienter med tobakksvaner, ble konklusjonen at alkohol ikke var en uavhengig risikofaktor. I en annen tverrsnittstudie i Usbekistan fant man heller ingen sammenheng mellom alkohol og oral leukoplaki når man justerte for tyggetobakk, røyking og alder. Derimot ble det gjort en studie i Kenya, hvor man kom frem til at det var en mulig dose-respons sammenheng mellom alkohol og oral leukoplaki. Man rapporterte også om at øl, vin og sprit var moderate risikofaktorer for oral leukoplaki, sammenlignet med tyggetobakk og røyking¹⁷. Til tross for flere studier, er det ikke kommet enighet i om alkohol er en selvstendig risikofaktor, uavhengig av tobakk, eller om alkohol bare potensierte tobakksrelaterte karsinogener.

¹⁵ Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005, 14(9) sept. 2005

¹⁶ int. J. Cancer:88 129-134(2000)

¹⁷ int. J. Cancer:88 129-134(2000)

1.7.4 Transformasjonsrisiko relatert til predileksjonsted

Det er stor forskjell på malign transformasjonsrisiko på ulike anatomiske steder i munnhulen. Munngulvet står for en relativt liten andel av alle leukoplakier (10 %). Men det viser seg her at transformasjonsraten er forholdsmessig høy, sammenlignet med andre lokalisasjoner i munnhulen. Ved mikroskopisk undersøkelse av biopsier fra munngulvet, viser en stor andel dysplasi, carcinoma in situ eller invasivt carcinoma. Leukoplaki beliggende på tungen eller leppen, viser også relativt høy andel av dysplastiske eller neoplastiske forandringer.¹⁸

1.7.5 Genetiske risikofaktorer

Nyere molekulære epidemiologiske studier viser at et individs tilbøyelighet til å utvikle oral leukoplaki og cancer er påvirkelig av både risikofaktorer og genetiske faktorer. Eksponering for risikofaktorer, samt biprodukter fra cellemetabolismen til kroppens egne celler, medfører skader på DNA. Hvis DNA skadene forblir ureparert, kan det medføre en karsinogen prosess. DNA skaden er en konsekvens av balanse mellom aktivering og detoksifisering av karsinogener. Dette involverer fase-I og -II enzymer. Glutathion S- transferase (GST) er en gruppe fase-II enzymer. GST detoksifiserer hydrofile substrater ved at de konjugerer med redusert glutathion. Forskjellige typer av GST-isoenzymer har en bred substratspesifitet, og detoksifiserer reaktive metabolitter som tobakksesifikke nitrosaminer og benzo- α -pyrene. 4 medlemmer av GST-genet, GSTM1, GSTT1, GSTP1, og GSTM3 viser polymorfisme som er assosiert med økt risiko for cancer¹⁹.

1.7.6 DNA ploidi

Det forligger også vitenskapelig dokumentasjon som peker på at grove genomiske avvik er en årsak til kreftutvikling, bla. i munnhulen²⁰. Man klassifiserer her etter DNA innhold i cellene. Diploide celler har normalt innhold av DNA. Tetraploide celler er en mellomgruppe, mens aneuploide celler har grove mengdemessige forskyvninger i DNA innhold²¹.

¹⁸ Oral Pathol, Reichart, Philipsen,

¹⁹ Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005, 14(9) sept. 2005

²⁰ tidskr, Nor Lægefor nr 26, 2001

²¹ Forelesningshefte B.B. Herlofsen

DNA-aneuploiditeten skyldes ofte ubalansert fordeling av kromosomer til datterceller. Dette kan igjen skyldes genetiske mutasjoner som punktmutasjoner i gener som koder for proteiner som styrer mitosen. Det kan også skyldes kromosomale mutasjoner som delesjoner, translokasjoner og amplifikasjoner, eller genomiske mutasjoner. Med dette menes forandringer og avvik i antall kromosomer. Slike forandringer kan føre til nye genetiske, kromosomale, eller genomiske mutasjoner. Resultatet kan bli endret metabolisme i cellene med neoplastisk vekst som følge. Ploiditets-analyser kan derfor være en viktig markør for kreftutviklingen.

Sudbø et al. gjorde en studie på leukoplakier med innhold av dysplasi. De identifiserte 242 pasienter med orale leukoplakier, hvorav 196 pasienter var blitt klassifisert som dysplastiske av 4 uavhengige patologer. Forandringer fra 150 av 196 pasienter var tilgjengelige for måling av DNA- ploiditet. Leukoplakier hos 45 pasienter var i utgangspunktet blitt diagnostisert som dysplastiske, men ved senere etterprøving, viste det seg at biopsiene var feildignostisert, og viste seg å være ikke-dysplastiske. Disse pasientene hadde dermed i utgangspunktet en god prognose, da dysplasi er regnet som en risiko for malign transformasjon. 5 av disse pasientene hadde forandringer som var DNA- aneuploide. 4 av de 5 pasientene(80 %), utviklet plateepitelkarsinom i munnhulen i løpet av observasjonstiden som var om lag 8 år. Kun en av 40 pasienter med diploide lesjoner utviklet kreft i løpet av observasjonstiden.

Ved sammenligningen av DNA- ploiditetsklassifikasjonen og den tradisjonelt anvendte histologiske graderingen som prognostisk verktøy, konkluderte de med at DNA- ploiditetsklassifikasjonen hadde en betydelig prognostisk verdi, mens den histologiske graderingen ikke hadde statistisk signifikant verdi. Den samsvarte ikke med DNA- ploiditet, og hadde derfor liten prognostisk verdi. Man konkluderte videre med at grove genomiske avik kan brukes til å forutsi forekomsten av plateepitelkarsinomer i munnhulen med stor grad av sikkerhet, uavhengig av hvilken histologisk diagnose disse pasientene har fått. Man kunne derfor tidlig gå inn og identifisere risikopasienter.

Hovedkonklusjonen ble etter disse studiene at grove genomiske avvik som eneste markør kan brukes til å forutsi det kliniske forløpet i alle hvite flekker som oppstår i munnhulen²².

²² tidsskr, Nor Lægefor nr 26, 2001

Overnevnte studier av Sudbø et al. må foreløpig tas med forbehold da hovedforfatteren av artikkelen nylig er blitt tatt for forskningsfuske. Det er derfor uttrykt bekymringsmelding angående alle hans artikler, som for tiden er under granskning. Ploidiundersøkelser av orale leukoplakier blir på det nåværende tidspunkt derfor ikke brukt som prognostisk markør. Man avventer granskningskommisjonens rapport vedrørende omfanget av forskningsfusken.

1.8 Prognosen ved oralt plateepitelkarsinom

Prognosen for pasienter med oralt plateepitelkarsinom er avhengig av både histologiske forandringer og det kliniske stadiet til tumor. Andre faktorer som kan influere er pasientens alder, kjønn, generelle helse, immunsystem og psykisk helse. Mikroskopisk kan man gradere tumor etter differensiering av tumorcellene. Tumores med veldifferensierte celler, har en bedre prognose enn de med lite differensierte celler.

Det kliniske stadiet til tumor er den viktigste indikator for pasientens prognose. Ved metastase til cervikale lymfeknuter, er 5- års overlevelsesprognose nesten halvert.

5 års overlevelsestid for oralt plateepitelkarsinom ligger mellom 30 % - 40 %. Hvis tumor er liten (≤ 2 cm) og lokal, kan 5- års overlevelsesraten være så høy som 60- 70 %. Tumor på underleppen har best prognose, og kan ha en overlevelsesrate på opp til 90 % etter 5 år²³.

Tumor i munnhulen og på leppen klassifiseres etter TNM systemet. T beskriver den primære tumorstørrelse, N beskriver regional lymfeknutemetastaser, og M beskriver fjernmetastase. Systemet inndeler tumores i kliniske stadier fra I til IV, hvoretter prognosen faller med økende stadium. Bruken av dette systemet gjør det mulig å sammenligne data fra forskjellige institusjoner.

1.9 Plateepitelkarsinom med og uten leukoplaki

Det viser seg faktisk at det er en forskjell mellom plateepitelkarsinomer med leukoplaki og plateepitelkarsinomer uten assosiert premalign forandring. Det er gjort en studie på 138 pasienter som ble inndelt i to grupper. Gruppe 1 bestod av pasienter med oral cancer og leukoplaki. Gruppe to bestod av pasienter med oral cancer uten leukoplaki. Det ble ikke

²³ Oral pathol, Regezi, Sciubba, Jordan

funnet signifikante forskjeller mellom gruppene med analyse på kjønn, alder og tobakksbruk. Derimot var det stor forskjell mellom gruppene når det gjaldt alkoholkonsum og antall symptomer. Gruppe 2 hadde både et høyere alkoholforbruk og flere symptomer enn pasientene i gruppe 1.

Det interessante med studiet var at det ble funnet signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt kliniske parametere som tumors form, klinisk stadium og tilstedeværelse av adenopati ved palpasjon. Rundt 95 % av pasientene i gruppe 1 ble diagnostisert med initial stadium I og II, hvorimot det i gruppe 2 var kun 47 % med samme initial stadium. 40 % av pasientene i gruppe 2 ble diagnostisert med tumor i stadium IV.

Histopatologisk ble det ikke observert noen forskjell mellom karsinoma med og uten leukoplaki. Men anatompatologiske studier av fjernede kjertler i begge grupper viste større grad av tumoral infiltrasjon blant gruppe 2 pasientene.

Dette studiet tyder dermed på at orale plateepitelkarsinomer med leukoplakier viser en mindre aggressiv cancer, og kan ha bedre prognose²⁴.

1. 10 Differensialdiagnoser

Orale leukoplakier kan ikke skrapes vekk. Hvis den hvite forandringen kan skrapes bort, er det sannsynligvis en pseudomembran, soppkoloni eller et debris. Hvis de hvite flekkene er beliggende bilateralt i bukkal mukosa, bør man vurdere om det kan være kinnbiting, eller en hudsykdom som for eksempel lichen planus eller lupus erythematosus. Hudaffeksjoner underbygger spesielt de to sistnevnte sykdommene.

Hvis det i pasientens anamnese ikke fremkommer kronisk traume, fra for eksempel skarp tann eller fyllingskant, eller tidligere tobakksbruk, kan man utelukke friksjons og tobakksassosiert hyperkeratose.

Når det gjelder leukoplaki beliggende på tungen, må man vurdere om det kan være hårete leukoplaki eller geografisk tunge.

Hvis den hvite flekken ikke kan skrapes bort, og man kan utelukke andre tilstander/sykdommer, anses forandringen å være en leukoplaki. Som tidligere nevnt, er dette en klinisk diagnose, og man må ta en biopsi for videre utredning.

²⁴ Oral Diseases 2004, 10

1. 11 Behandlingsmetoder

Hvordan en oral leukoplaki ser ut klinisk er ingen sikker indikator for dens biologiske potensiale. Tannlegen må være mistenksom overfor alle hvitlige forandringer og nøye evaluere og følge opp pasienter med en slik tilstand. Den mest effektive metoden for behandling av oral leukoplaki er eksisjon. Men forandringene kan enkelte ganger være så store at de ikke alltid kan fjernes kirurgisk²⁵.

I Norge utføres eksisjonsbiopsi som første tilnærming til dysplastiske, premaligne forandringer i hode og hals. Dersom forandringen er dysplastisk rapporteres dette til Kreftregisteret i Norge. Pasienten blir deretter kontrollert minst en gang i året. Aktiv behandling annet enn eksisjonsbiopsi foretas som regel kun dersom forandringen progredierer til manifest karsinom²⁶.

Det finnes flere alternative behandlingsmetoder for oral leukoplaki. I litteraturen finner man at bare noen av dem er forsket på med randomiserte kontrollerte studier. Effekten av kirurgisk behandling, inkl. laser- og kryoterapi, er ikke dokumentert med randomiserte kontrollerte forsøk.

Ulike metoder:

- Kirurgisk fjernelse, inkludert kirurgisk eksisjon, laserkirurgi og kryoterapi.
- Fotodynamisk terapi
- Topikal medikamentell behandling, inkludert anti-inflammatoriske medikamenter, antimykotika, karotenoider og retinoider, cytotoxiske medikamenter, etc.(topikal bleomycin. Epsteins studie(1994) viste ingen fordel i forhold til placebo.)
- Systemisk medikamentell behandling. (systemisk A-vitamin og systemisk betakaroten. Sankaranaryan (1997) rapporterer ingen fordel i forhold til placebo)
- Eliminering av predisponerende vaner; tobakk, alkohol, etc.
- Kombinasjon av ulike behandlingstilnærminger²⁷.

Smerte kan være en indikator på malign sykdom. Det er normalt ikke smerte assosiert med

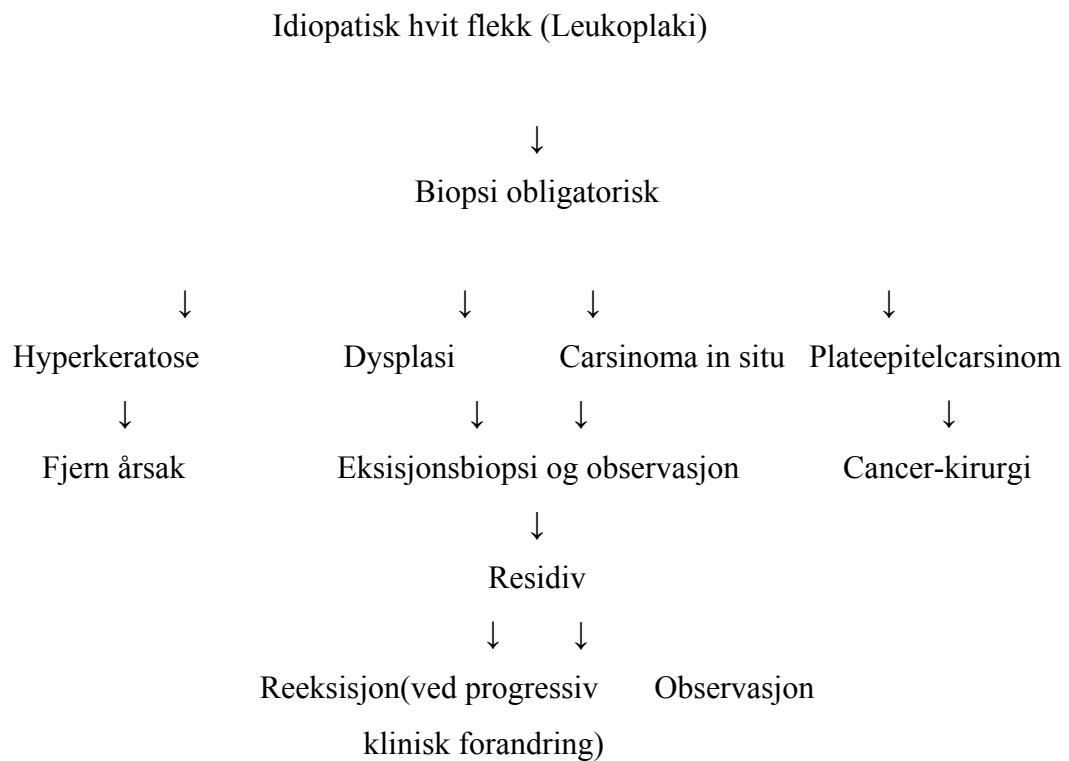
²⁵ Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. Sol Silverman, Jr., DDS, San Fransisco. JADA vol. 76, April 1968

²⁶ Predictive Markers in Oral Premalignancies and Early Stage Carcinomas, Sudbø ,kap.8, 2001

²⁷ Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane Library, Volume 4. 2005.

oral leukoplaki. Bare 25 % opplever lett ubehag i forbindelse med en leukoplaki, mens 50 % av pasienter med cancer opplever smerte.

Konvensjonelt regime for behandling av leukoplaki²⁸



- Dersom forandringen ikke er avskrapbar eller klinisk kan diagnostiseres som noe annet, regnes den som idiopatisk leukoplaki og det bør tas biopsi.
- Dersom forandringen viser seg verken å være dysplastisk eller inneha atypiske epitelforandringer, anbefales periodiske kontroller og rebiopsi av nye mistenkelige områder.
- Er forandringen mild dysplastisk av type må klinisk erfaring anvendes i behandling av den enkelte pasient. Potensielle etiologiske faktorer må tas i betraktning. Milde dysplastiske

²⁸ Regezi, Sciubba, Jordan. Kap. 3 Oral pathology 4.utg.

forandringer bør fjernes dersom det ikke er noen kjente årsaksfaktorer og forandringen er liten.

- Dersom fjernelse, pga. leukoplakiens størrelse eller lokalisasjon, vil medføre overveiende morbiditet, vil oppfølging være akseptabel behandling.
- Blir leukoplakien derimot diagnostisert som moderat til alvorlig dysplastisk, er det obligatorisk å fjerne den.
- Det er dessuten viktig å merke seg at mange leukoplakier etter fullstendig fjernelse residiverer²⁹.

1.11.1 Kirurgi

Kirurgi er fortsatt førstevalg blant de fleste klinikere. Men ifølge Cochrane library har det ikke vært mulig å finne noen randomiserte kontrollerte studier der kirurgi anvendes versus ingen behandling for å forhindre malign transformasjon i leukoplakier³⁰.

Endelig diagnose stilles etter biopsitaking i tilfeller der andre undersøkelsesformer ikke kan gjøre det definitivt. En bløtvevsbiopsi kan utføres enten som en incisjons- eller en eksisjonsbiopsi;

- **Incisjonsbiopsi** - tilstrebes å ta ut en representativ vevsbit av et større patologisk område³¹.

Ved store forandringer kan det være nødvendig å ta flere biopsier for å få en representativ vevsprøve. De klinisk mest suspekte områdene, som rødt, ulcerert eller indurert vev, bør inkluderes i biopsien³².

- **Eksisjonsbiopsi** - hele forandringen fjernes. Dette er så vel diagnostisk øyemed som en del av behandlingen.

Det er vanligst å bruke skalpell for å ta en bløtvevsbiopsi, men til incisjonsbiopsi kan man også bruke en stanser.

²⁹ Regezi, Sciubba, Jordan. Kap. 3 Oral pathology 4.utg.

³⁰ The Cochrane Library, Volume 4, 2005. Interventions for treating oral leukoplakia.

³¹ Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas. Oral kirurgi, 3.utg. kap.3

³² Regezi, Sciubba, Jordan. Oral pathology 4.utg. kap. 3

Når man skal ta en biopsi er det viktig at depotet av lokalanestesi settes litt ifra biopsiområdet, for at ikke biopsimaterialet skal bli forandret som følge av dette³³. Biopsistedet må ikke desinfiseres med antiseptika som inneholder vevsfargende stoffer, som jod³⁴.

Når det gjelder *incisjonsbiopsier* er det viktig å ta med overgangen mellom patologisk forandret vev og tilgrensende normalt vev i biopsien. Overgangssonen er det mest representative området for diagnostisering av bløtvevsforandringer³⁵.

Man tar et båtformet snitt som føres i dybden til muskellaget eller periost. Mens man holder vevstykket med pinsett i den ”friske” enden, frigjøres det med saks eller kniv³⁶.

Incisjonsbiopsi

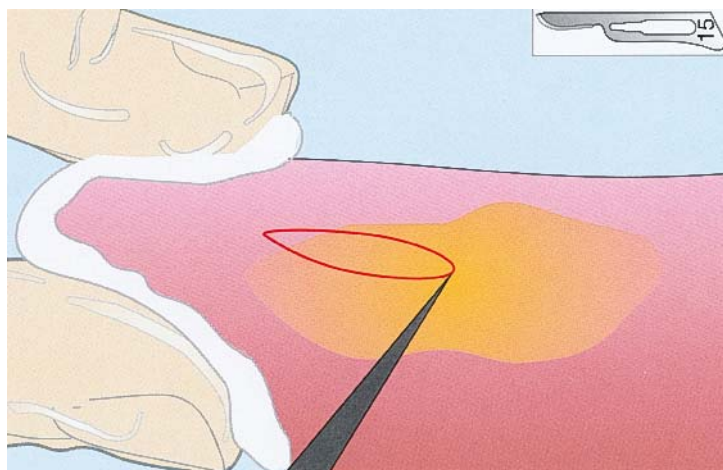


Foto: Oral surgery for the general dentist. Sailer, Pajarola.

Ved *stansebiopsi* bør en god 5mm stansebiopsi være minstemål, men det kan være hensiktsmessig å ta kontakt med patologen prøven skal sendes til. Etter anestesering av området fikserer man kinnet med peke- og tommelfinger. Pekefinger støtter opp på baksiden av området hvor stanseren føres inn. Stanseren dreies rundt mellom fingrene slik at den lett skjærer gjennom slimhinnen. Biten skal nå løses fra underlaget. Man løfter den med pinsett og klipper den av³⁷.

³³ Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas. Oral kirurgi, 3.utg. kap.3

³⁴ Avd. for oral kirurgi og oral medisin, kliniske seminarer for 7. og 8. semester

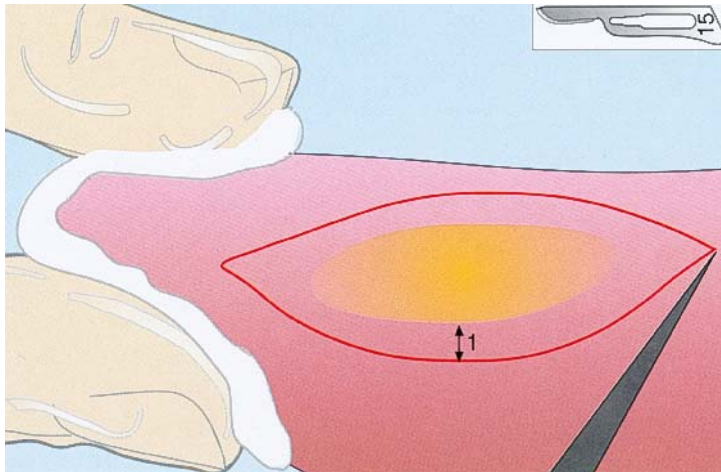
³⁵ Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas. Oral kirurgi, 3.utg. kap.3

³⁶ Avd. for oral kirurgi og oral medisin, kliniske seminarer for 7. og 8. semester

³⁷ www.iob.uio.no/forskning/celler/teknikk/biopsi.html

Ved *eksisjonsbiopsi* av mindre bløtvevsforandringer brukes båtformet snitt. Snittet skal være nokså langstrakt, da man oppnår at sårrendene lettere kan adapteres uten vesentlig drag i slimhinnen. Man må da fjerne en del friskt vev i prosessen³⁸.

Eksisjonsbiopsi



Oral surgery for the general dentist. Sailer, Pajarola.

- Etter at biopsien er tatt ut kan den skylles raskt i fysiologisk saltvann dersom det er mye blodrester på, og fikseres eller fryses ned momentant.
- Orale biopsier til patologisk undersøkelse sendes på 4 % vandig formaldehydoppløsning til Laboratorium for patologi for tradisjonell histopatologi³⁹.
- Spesielt ved mistanke om malignitet bør prøven orienteres, og kan da for eksempel legges på en pappbit og merkes med nåler eller sutur⁴⁰.
- Når man så sender biopsien til patologen, er det viktig å oppgi tilstrekkelig informasjon; nøye beskrivelse av den patologiske prosessen, opplyse om hvorfor biopsien er tatt og kliniske iakttagelser⁴¹.

³⁸ Avd. for oral kirurgi og oral medisin, kliniske seminarer for 7. og 8. semester

³⁹ www.iob.uio.no/forskning/celler/teknikk/biopsi.html

⁴⁰ Avd. for oral kirurgi og oral medisin, kliniske seminarer for 7. og 8. semester

⁴¹ Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas. Oral kirurgi, 3.utg. kap.3

Kontraindikasjoner for å ta biopsi:

- Blødningsfare, som ved intraossøse hemangiomer, hemorhagiske diateser eller antikoagulasjonsbehandling.
- Bestrålt vev.
- Fare for spredning av malign tumor⁴².
- Man bør ikke ta biopsi dersom man ut fra det kliniske bildet av en patologisk prosess entydig mistenker en malign vevsforandring. I slike tilfeller henviser man pasienten til den instans som skal behandle den antatte maligne tilstand⁴³.

Holmstrup et al. har gjennomført en retrospektiv studie på homogene leukoplakier, ikke-homogene leukoplakier og erytroplakier. De har sammenlignet langtidsutfallet ved kirurgisk fjernelse med kun oppfølging uten kirurgi:

- Kirurgisk fjernelse: Homogen leukoplaki forble stabil i 31 % av tilfellene. Dette til forskjell fra ikke-homogene leukoplakier hvor kun 5 % forble stabile. 20 % av ikke-homogene leukoplakier utviklet karsinom. Frekvensen av maligne transformasjon i slike forandringer uten kirurgisk behandling syntes mindre.
- Oppfølging uten kirurgi: Homogene leukoplakier holdt seg stabile i 81 %, til forskjell fra de ikke-homogene hvor bare 10 % ikke forandret seg. De ikke-homogene ble homogene i 55 % og forsvant i 20 % av tilfellene.

Også i en norsk studie⁴⁴ er det rapportert en lavere frekvens av malign utvikling i ikke-homogene leukoplakier uten kirurgisk intervensjon(13,4 %).

Hvorvidt kirurgi kan virke som et cancer-provoserende stimulus på premaligne forandringer er et åpent spørsmål, som fordrer ytterligere forskning. Holmstrup et al.'s undersøkelse kan tyde på at kirurgi muligens heller øker risikoen for malign transformasjon enn hindrer malign utvikling⁴⁵.

⁴² Avd. for oral kirurgi og oral medisin, kliniske seminarer for 7. og 8. semester

⁴³ Hjørting-Hansen, Nordenram, Aas. Oral kirurgi, 3.utg. kap.3

⁴⁴ Malignant transformation in oral leukoplakia. Lind PO. Scand J Dent Res 1987;95(6):449-55

⁴⁵ Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel, K. Stoltze. Oral Oncology 2005

1.11.2 Laserkirurgi

Flere forskjellige typer laser har vært beskrevet for behandling av leukoplaki, inkludert CO₂-, Nd:YAG-, argon- og KTP-laser. Tidligere studier har vist at laser gir større grad av sykdomskontroll sammenlignet med andre behandlingsmetoder rapportert i litteraturen. Andre behandlingsmetoder som for eksempel eksisjon krever rekonstruksjon av store defekter, mens elektrokoagulering og kryokirurgi gir smerte og ødem. Det finnes ingen randomiserte kontrollerte studier hvor man har sammenlignet laserkirurgi med andre kirurgiske eller medikamentelle behandlinger.

Bruk av CO₂-laser har nå blitt behandlingstrenden(the mainstay of treatment) av oral leukoplaki og precancer mange steder rundt om i verden, og har vist seg å være effektiv med lav morbiditet. Laserkirurgi har også blitt anbefalt istedenfor konservative behandlingsmetoder når det gjelder oral precancer⁴⁶.

Antall residiv varierer for kirurgisk eksisjon fra 10-34 % og for kryokirurgi fra 12-25 % ifølge litteraturen. Disse terapiformene gir arr, kontraksjon i vevet og kan skjule tidlige tegn på residiv. I en gruppe på 282 CO₂-laserbehandlede leukoplakier viste 9,9 % lokal residiv.

Den største ulempen med CO₂-laser behandling av orale leukoplakier er at forandringen ikke er tilgjengelig for histologisk undersøkelse⁴⁷.

1.11.3 Fotodynamisk terapi, PDT

Behandling med ALA-PDT(Topikal 5-Aminolevulensisk syre-mediert fotodynamisk terapi) har i studier syntes å være effektiv.

PDT kombinerer lys og fotosensitizer som sammen induserer celle- og vevsdestruksjon. Denne metoden er basert på bruk av en eksogen fotosensitizer for å gjøre vev sensitivt for lys med en spesifikk bølgelengde. Når en fotosensitizer i vev aktiveres av lys med denne

⁴⁶ The use of CO₂ laser in the treatment of oral white patches : outcomes and factors affecting recurrence. A. Chandu & A.C.H. Smith. Jan 2005

⁴⁷The result of CO₂ laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. P.S. van der Hem, J.M. Nauta, J.E. van der Wal, J.L.N. Roodenburg. Jun. 2004

spesifikke bølgelengden, overfører den energi fra lys til molekylært oksygen. Dette gir generering av reaktive oksygen former. PDT kan drepe tumorvev på tre ulike måter:

- Reaktive oksygenformer kan drepe tumorceller direkte.
- PDT kan skade vaskulære strukturer i tumorvev og dermed gi trombedannelse og dernest infarkt i tumorvevet.
- PDT kan også aktivere en immunrespons mot tumorceller.

Systemisk administrering for å tilføre ALA til en premalign forandring, har bivirkninger som:

- kvalme
- oppkast
- forhøyede blodverdier av bilirubin og leverenzymmer
- Fotosensitivitet

Ved lokal påføring av ALA på orale forandringer bruker man en liten dose (ALA 20-200mg), og det har tilsynelatende ingen systemiske bivirkninger eller hud-fotosensitivitet.

ALA-PDT har visse fordeler sammenlignet med konvensjonell behandling av oral leukoplaki:

- Ikke invasiv
- Gir pent kosmetisk resultat (hud)
- God pasienttoleranse
- Kan anvendes på pasienter som ikke vil ha kirurgisk inngrep, eller har pacemaker eller økt blødningstendens.
- Kan påføres gjentatte ganger uten kumulativ toksisitet.

Chen et al. benyttet et nytt behandlingsregime for PDT: topikal påføring av 20 % ALA på oral forandring, etterfulgt av flere 3-minutters bestrålinger med en lysutsendende diode med rødt lys (bølgelengde på 635 +/- 5nm).

24 leukoplakiforandringer ble behandlet to ganger i uken etter ALA-PDT-regimet. Av disse viste 8 fullstendig respons og 16 delvis. De åtte leukoplakiene responderte med total remisjon etter 2-5 behandlinger. To av de åtte leukoplakiene residiverte 9 og 11 måneder etter. De siste 16 leukoplakiene viste bare delvis respons selv etter åtte behandlinger.

Alle leukoplakiene hadde en viss effekt av behandlingen⁴⁸.

1.11.4. Kryoterapi

Lite vitenskapelig bevis finnes for bruk i forhold til å redusere residiv og malign transformasjon. Kryokirurgi gir smerte og ødem⁴⁹.

1.11.5 Topikal bleomycin

Bleomycin er et kjemoterapeutikum og cytostatikum.

Epsteins et al.(1994) viste ingen fordeler av behandlingen sammenlignet med placebo. I 100 % av tilfellene ble det rapportert uheldige virkninger av behandlingen⁵⁰.

1.11.6 NSAIDs

Flere ulike medikamenter har vist lovende resultater som kjemopreventive medikamenter, inkludert NSAIDs (non-steroid antiinflammatory drugs). NSAIDs har vitenskapelig basis som kjemoprevensjon ved flere ulike former for cancer.

Studier viser økt nivå av COX-2 i premaligne og maligne forandringer i munnhulen. NSAIDs er kjente hemmere av COX- og PG-produksjon. Prekliniske modeller har demonstrert at NSAIDs kan hemme utvikling av oral cancer.

Det finnes ingen populasjonsbaserte epidemiologiske studier som har undersøkt om aspirin eller NSAID-bruk spesifikt reduserer insidensen av dødelighet av oral cancer. Men i dyremodeller(rotter) har NSAIDs vist å hemme dysplasi.

⁴⁸ Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. H-M Chen, C-H Yu, P-C Tu, C-Y Yeh, T Tsai, C-P Chiang. Lasers in Surgery and Medicine 37:114-122. 2005

⁴⁹ The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches : outcomes and factors affecting recurrence. A. Chandu & A.C.H. Smith. Jan 2005

⁵⁰ Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane Library, Volume 4. 2005.

Langtidsbruk av disse medikamentene kan gi gastroenterologisk og renal toksisitet. Topikal terapi vil minimere den toksiske effekten.

Mulshine et al. gjennomførte en studie på Ketorolac(NSAID) som munnskyll mot leukoplaki i oropharynx. Dessverre var det ingen signifikant forskjell mellom Ketorolac-behandlingen og placebo⁵¹.

1.11.7 A-vitamin, retinoider, betakaroten

Lite vitenskapelig bevis finnes for bruk av A-vitamin, retinoider eller betakaroten når det gjelder å redusere residiv og malign transformasjon av orale leukoplakier. Preparatene viser bedre grad av remisjon enn placebo eller ingen behandling, men har høy residivtendens⁵².

Sankaranarayan et al. (1997) har studert effekt av behandling med systemisk A-vitamin og betakaroten:

- Behandling med systemisk A-vitamin viste ingen fordel sammenlignet med placebo.
- Behandling med betakaroten viste signifikant fordel sammenlignet med kontrollgruppen.

Ifølge Cochrane library er det i fire studier funnet holdepunkt for en liten men signifikant fordel av behandling med A-vitamin og retinoider(Hong 1986; Sankaranarayan 1997; Stich 1988; Piatelli 1999).

Blant pasientene som fikk 300,000 IU A-vitamin per uke fikk 26 % av pasientene bivirkninger. 9 % av pasientene som fikk 360mg betakaroten per uke rapporterte det samme. Behandling med 200 IU A-vitamin per uke gav ikke bivirkninger⁵³.

Retinoider er forbundet med teratogene bivirkninger⁵⁴.

⁵¹ Randomized, phase IIB trial of the Cyclooxygenase inhibitor Ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia. J.L.Mulshine et al. Clin. Cancer Res., 10: 1565-1573, 2004

⁵² The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches : outcomes and factors affecting recurrence. A. Chandu & A.C.H. Smith. Jan 2005

⁵³ Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane Library, Volume 4. 2005.

I en studie (Hong 1986) ble kapsler med 13-cis-retinoic acid (1 til 2 mg/kg per dag) inntatt over 3 måneder. 79 % av forsøkspersonene rapporterte om uheldige virkninger av behandlingen. Medikamentet induiserte alvorlig konjunktivitt og hypertriglyceridemi. Flere trakk seg fra den aktuelle studien pga. disse bivirkningene.

Høye doser retinoider gav toksiske effekter, alvorlige nok til at enkelte pasienter avbrøt behandlingen⁵⁵.

1.11.8 Blandet te (mixed tea)

Sankaranaryan et al. (1997) studerte effekten av blandet te uten å kunne vise til fordeler av slik behandling sammenlignet med placebo. Ingen bivirkninger er rapportert.

1.11.9 Konklusjon

Til dags dato er det ingen bevis for effektiv behandling av orale leukoplakier når det gjelder å hindre malign transformasjon. Noen av behandlingene gir remisjon, men de viser seg ikke effektive i å forhindre residiv eller malign transformasjon.

Klinisk remisjon av oral leukoplaki etter en av de overnevnte behandlinger, fritar derfor ikke behandler fra ansvaret for regelmessig oppfølging⁵⁶.

Holmstrup et al. viste i sin regresjonsanalyse at tilstedeværelse av carcinoma in situ eller grad av dysplasi versus ikke-dysplasi i første biopsi ikke var signifikante faktorer.

Sammenlignet man utvikling av cancer med grad av dysplasi, gav dette ingen korrelasjon.

Det er derfor viktig å ikke anse leukoplakier med liten grad av dysplasi som ufarlige⁵⁷.

⁵⁴ Management of potentially oral mucosal lesions by consultant UK oral and maxillofacial surgeons. J.J.Marley,C.G.Cowan, P.-J.Lamey,G.J.Linden,N.W.Johnson,K.A.A.S.Warnakulasuriya. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery(1996) 34, 28-36

⁵⁵ Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane Library, Volume 4. 2005

⁵⁶ Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane Library, Volume 4. 2005

⁵⁷ Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel, K. Stoltze. Oral Oncology 2005

Tannleger har en unik mulighet til å påvirke pasienters røykevaner, og bør informere om skadevirkninger og råde til å slutte.

Del 2

2 Retrospektiv undersøkelse av pasienter med orale leukoplakier.

2.1 Materiale og metode

Vi vil i etterfølgende avsnitt belyse hvilken metode vi har brukt i studien vår, samt hvilke typer data vi har anvendt. Vi har foretatt metodevalget ut fra de ressurser vi har hatt til rådighet, både i form av tid, adgang til data, samt prosjektets teoretiske forankring.

2.1.1 Pasientgrunnlag og undersøkelsesdesign

Pasientmaterialet er hentet fra det elektriske journalsystemet Salud ved det Odontologiske fakultet, UiO. Vi søkte først om tillatelse til å innhente relevant pasientinformasjon. Deretter tok vi kontakt med IT- avdelingen for å få hjelp til å søke opp de aktuelle data. Vi gikk inn i Salud og søkte på pasienter med registrert biopsi av kinn, gane, leppe, gingiva, overkjeve, underkjeve, tunge eller munngulv samt biopsi i samme seanse som annen operasjon. Pasienter med biopsi av spyttkjertel og maxillarsinus ble ekskludert fra søket, da disse ikke ville inneholde materialet vi var interessert i.

Søket omfattet biopsier på pasienter registrert over omtrent 36 måneder, i perioden fra 29.01.2002 til 11.03.2005. Det foreligger ikke pasientmateriale med registrert biopsikode tilgjengelig i det elektriske journalsystemet før 29.01.2002. Å hente ut informasjon direkte fra papirjournaler uten noen utsiling gjennom foretatte biopsier, ville være en for stor arbeidsoppgave i forhold til de ressurser vi hadde, samt den begrensede tiden vi hadde til rådighet.

Det ble opprettet et hjemmeområde med det selekterte pasientgrunnlaget, som bestod av 378 pasienter. Pasientene var rangert etter fødselsdato. For å finne frem til den enkelte papirjournal, måtte vi søke i Salud etter arkiveringsår. Dermed kunne vi hente ut journalene fra arkivene på avdeling for kirurgi og oral medisin.

Etter at journalene var hentet fram, leste vi gjennom journalene og gjorde en grovsortering hvor vi plukket ut aktuelle journaler. Var vi i tvil om en journal inneholdt diagnosen leukoplaki, la vi den i ”ja bunken”. Journaler hvor vi var helt sikre på at vi kunne utelukke leukoplaki, satte vi tilbake i arkivet. Da vi var to personer om dette arbeidet, samarbeidet vi godt, og konfererte hverandre ved tvilstilfeller.

Deretter satte vi opp utplukkede analysefaktorer i dataprogrammet excel. Systematisk og nøye leste vi igjennom hver enkelt journal, mens vi førte inn relevant data i excel. Dette gjorde vi sammen, slik at nesten all data innført i excel er dobbeltkontrollert. Ved tvilstilfeller konfererte vi med veileder 1.amanuensis, dr. Odont Herlofson og oralpatolog professor Hanna Strømme Koppang.

2.1.2 Sekundærdata

Vi har i vår studie kun benyttet oss av sekundær data, dvs. data som er innsamlet av andre personer, forskere institusjoner osv. I våre tilfeller stammer sekundær dataene fra journaler som er tatt opp ved avdeling for oralkirurgi og oral medisin. Journalene er ført av studenter, tilsett av lærere, spesialistkandidater i oral kirurgi og oralmedisin, og ferdige spesialister. Biopsiene vi har hentet informasjon fra, er analysert av to forskjellige patologer.

I tillegg har vi benyttet oss av lærebøker og tidsskrifter for å komme frem til de analysefaktorene vi syntes var interessante å bruke i undersøkelsen.

2.1.3 Datainnsamlingsproblemer

Det har vært krevende å innsamle alle journalene vi var ute etter. Dette skyldes dels et tungvint system, da det ikke var mulig å søke på diagnosekoder i Salud. Vi måtte søke på operasjonskoden biopsi, for deretter skille ut pasienter med diagnosen oral leukoplaki.

Registreringssystemet er blitt forbedret da det fra og med høsten 2005 ble mulig å søke på diagnosekoder i Salud.

I tillegg er det mange ansatte på kirurgisk avdeling, hvilket medførte at journaler var i bruk når vi lette etter dem.

Et annet problem var journaler som var blitt borte. 2 av 378 journaler var ikke å oppdrive selv med hjelp fra klinikkpersonalet. De ble dermed ansett som tapte journaler.

I tillegg var enkelte journaler rotete og vanskelige å lese. Mye tid ble brukt til å tyde håndskrift.

2.1.4 Kvalitetskriterier

Ved operasjonalisering er det viktig at det er overensstemmelse mellom teoretiske begreper og empiriske variabler⁵⁸. I henhold til hva vi ønsket å undersøke, plukket vi ut flere variabler som vi brukte i analysen i vår undersøkelse. Variablene ble bestemt etter å ha lest mange artikler, slik at vi fikk et grunnlag til å bestemme de variablene vi mente var av særskilt interesse.

Et grunnleggende krav til informasjonen er at den kan brukes til noe. Nyttig informasjon skal være både pålitelig og relevant. Hvorvidt informasjonen er pålitelig kan avspeiles ved at den oppfyller kravet om å være sann og reproduserbar. Validitet dekker over gyldighet og relevans i undersøkelsen, mens reliabiliteten forklarer i hvor høy grad måleresultatene påvirkes av tilfeldigheter, og dermed hvor presist og sikkert den empiriske variabel måles.

2.1.5 Validitet

Gyldigheten i oppgaven sier noe om overensstemmelsen mellom det teoretiske og det empiriske begrepsplan. Vi gjorde et stort forarbeide ved å lese mange artikler og fagbøker før vi plukket ut de variablene vi ønsket å analysere. Da vi var midtveis i analysen, ble vi konfrontert med en stor forskerskandale, der det viste seg at en norsk, anerkjent forsker hadde jukset i en studie. Det ble også stilt mistillit til andre studier gjort av samme forsker. Vi hadde benyttet oss av variabler i vår studie som blant annet var basert på disse artiklene.

Gyldigheten av enkelte variabler kan derfor være noe redusert.

⁵⁸ Operasjonalisering er å "oversette" teoretiske begreper til empiriske målbare størrelser. Et empirisk begrep, som er operasjonalisert, kalles en variabel.

Det ble opprettet en granskningskommisjon, som skulle klarere omfanget av fusket innen 1. april, men denne datoen ble utsatt. Ved oppgavens innlevering er vi derfor fortsatt usikre på gyldigheten av enkelte utvalgte variabler i studiet. Men vi vil forholde oss til at artiklene er valide, inntil det motsatte er bevist.

Relevansen sier noe om hvor relevant det empiriske variable utvalget er for vår problemstilling. Vi har plukket ut variablene etter å ha lest andre studier, artikler, samt diskutert med veileder som i flere år har jobbet med dette fagområdet. Vi begynte med mange variabler, men kuttet ut noen etter hvert da vi fant ut at de ikke var så relevante.

2.1.6 Reliabilitet

Reliabiliteten angir i hvor stor grad resultatene blir påvirket av tilfeldigheter, eller hvor sikkert og presist vi måler det vi undersøker. Som det fremgår av vår metode, har vi benyttet oss av sekundærdata. En del av sekundær dataene er av kvalitativ art, eksempelvis informasjon om hvorvidt pasientene røyker, hvor mye de røyker, og om pasientene har et alkoholmisbruk. Dette er informasjon som kan være vanskelig å innhente, og det er ikke sikkert pasienten gir et riktig bilde av virkeligheten. Det kan derfor være vanskelig å oppnå høy reliabilitet av denne type data.

Som tidligere nevnt, er det også iblant uenighet mellom patologer når det gjelder graden av dysplasi i de histologiske snittene som blir analysert. Dette kan påvirke reliabiliteten i en negativ retning. Reliabiliteten ville også trolig bli høyere ved å gjøre en studie hvor man har med flere pasienter.

2.2 Avgrensning

Vi begrenset materialet til å gjelde homogene- og ikke-homogene leukoplakier. Erytroplakier og hårete leukoplakier ble ekskludert fra studien. Dette var nødvendig for å holde oss innenfor tidsbudsjett vi hadde til rådighet.

2.3 Resultater

2.3.1 Prevalens

I tidsrommet 29.01.02 – 11.03.05 ble det foretatt biopsier på 378 pasienter. Av disse hadde 33 pasienter den kliniske diagnosen leukoplaki. Dette gir en prevalens på tilnærmet 2.9 % per år. Til sammenligning ligger prevalensen i litteraturen ellers på orale leukoplakier på mellom 2-5 %⁵⁹. Den høye prevalensen skyldes trolig at vi har gjort en studie på et utvalg pasienter som er plukket ut fra en pasientgruppe hvor det er foretatt biopsier.

2.3.2 Kjønn

Kjønnsfordelingen var 12 kvinner og 21 menn. Forholdet mellom antall kvinner og menn med orale leukoplakier var henholdsvis 1:1,8. Dette er signifikant forskjell i fra tidligere rapporterte tall i vesten der forholdet mellom menn og kvinner er 1:1.

2.3.3 Alder

Gjennomsnittsalderen var 61,2 år, med en spredning fra 34 til 86 år. Kun en av de 33(3 %) pasientene med leukoplaki var i 30-årene, fire(12.1 %) var i 40-årene, tolv(36.4 %) var i 50-årene, åtte(24.2 %) var i 60-årene, seks(18.2 %) var i 70-årene og to(6.1 %) var i 80-årene. Dette er forenlig med det vi finner i litteraturen, hvor det blant annet er oppgitt at den største insidensen er hos pasienter over 50 år. I vår studie var hele 84.9 % 50 år eller eldre.

2.3.4 Røyking

Av pasientene med leukoplaki var 9 (27,3 %)ikke-røykere og 21 (63,6 %) røykere. 3 (9,1 %) pasienter var ikke journalført hvorvidt de røykte eller ikke. Blant ikke røykerne, var 4 (12,1 %) tidligere røykere.

⁵⁹ Forelesningshefte, B.B.Herlofson

- 10 av de 21 pasientene som røykte(47,6 %), hadde et forbruk på færre enn 10 sigaretter per dag.
- 11 av de 21 pasientene (52,4 %) røykte 10 eller flere sigaretter per dag.

Ikke-røykere	27,3 %
Tidligere røykere	12,1 %
Røykere	63,6 %
Ikke journalført	9,1 %

Pasienter sammenholdt med røykevaner.

Av de som røykte eller var tidligere røyker var fordelingen av type tobakksbruk følgende:

- Filtersigaretter: 9 (36 %)
- Rulletobakk: 6 (24 %)
- Ikke journalført: 11(44 %)

En person røykte både filtersigaretter og rulletobakk.

2.3.5 Alkoholmisbruk

Dette er et tema som i få av journalene var registrert. Kun 4 tilfeller er journalført, hvorav 2 (6 %) er ikke alkoholmisbruk, og 2 (6 %) er tilfelle av alkoholmisbruk. I hele 29(88 %) tilfeller er alkoholmisbruk ikke journalført.

2.3.6 Candida albicans

- 8(24.2 %) positive registrerte Candida albicans prøver.
- 9 (27.2 %)negative registrerte Candida albicans prøver.
- 16(48.5 %) registrert som ikke journalført.

Som tidligere nevnt i oppgaven er Candida albicans muligens etiologisk forbundet med forekomst av leukoplaki.

2.3.7 Lokalisasjon

Tunge	13 (24,5 %)
Kinnslimhinne	12 (22,6 %)
Munngulv	12 (22,6 %)
Gingiva	9 (17 %)
Gane	4 (7,5 %)
Leppe	2 (3,8 %)
Ikke journalført	1 (1,9 %)

Lokalisasjon av leukoplakier.

Det ble til sammen registrert 53 leukoplakier totalt i de 33 pasientene. Dvs. at noen pasienter hadde flere hvitlige forandringer.

Vår studie viser at leukoplaki forekommer oftest i tunge, kinnslimhinne og munngulv. Med synkende forekomst i gingiva, gane og leppe.

I litteraturen er det oppgitt at man finner ca. halvparten av alle orale leukoplakier i mandibulas sulkus vestibulum, maxillas og mandibulas gingiva, tunge, og munngulv. Dette sammenfaller også med våre funn. Leukoplakiene i studien vår utgjør til sammen 50.9 % i disse områdene

2.3.8 Inndeling

Homogen leukoplaki	Ikke-homogen leukoplaki	Ikke journalført
25 (47,1 %)	20 (37,7 %)	8 (15,1 %)

Inndeling av leukoplakier.

I studien vår er det tilsynelatende en høyere prevalens av homogene leukoplakier. Men den høye andelen av ikke journalførte type leukoplaki kan skjule flere ikke- homogene. Dette er vesentlig å vite da ikke- homogene leukoplakier har en malign transformasjonsrate som er 7 ganger høyere enn homogene leukoplakier⁶⁰.

⁶⁰ Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions, Holmstrup et al. Oral oncology 2005.

2.3.9 Grad av dysplasi

Ikke dysplasi	27 (50,9 %)
Mild dysplasi	11 (20,8 %)
Moderat dysplasi	6 (11,3 %)
Alvorlig dysplasi	1 (1,9 %)
Carcinoma in situ	8 (15,1 %)

Antall slimhinneforandringer, sammenholdt med grad av dysplasi

Halvparten av forandringene var ikke dysplastiske. 34 % av forandringene viste dysplasi.

15,1 % var carcinoma in situ.

2.3.10 Røyking sammenholdt med dysplasi

	Ikke dysplasi	Dysplasi	Carcinoma in situ
Ikke røyker	3 (9,1 %)	5 (15,2 %)	1 (3 %)
Tidligere røyker	2 (6,1 %)	2 (6,1 %)	-
Røyker <10	8 (24,2 %)	1 (3 %)	-
Røyker ≥ 10	5 (15,2 %)	5 (15,2 %)	1 (3 %)
Ikke journalført	2 (6,1 %)	1 (3 %)	-
Aldri vært røyker	2 (6,1 %)	2 (6,1 %)	-

pasienter sammenholdt med røyking og dysplasi

Ved sammenhold av røyking og dysplasi, ser man ingen forskjell mellom ikke røykere og pasienter som røyker 10 eller flere sigaretter/rulletobakk. Sammenholder man hele gruppen av røykere med ikke røykere, sees en signifikant forskjell. Røykere med dysplasi utgjør 18,2 %. Ikke røykere med dysplasi utgjør 15,2 %. Pasienter som aldri har røkt, med dysplasi, utgjør 6,1 %. Dette er samme prosentandel som tidligere røykere med dysplasi.

2.3.11 Ploiditet

Dioploide	20 (37,7 %)
Tetraploide	2 (3,7 %)
Aneuploide	3 (5,7 %)
Ikke journalført	28(52,8 %)

Leukoplakier inndelt etter ploiditet

Også på dette området er det et høyt antall av ikke journalførte. Årsaken til dette er at ploidundersøkelse kun har vært tilgjengelig i et par år. Derfor er det ikke flere enn 25 biopsier som er vurdert med denne billedanalyseteknikken utført ved Det norske Radiumhospitalet. Her er det viktig å påpeke at ploiditype som markører for prognosen til pasientene ved orale leukoplakier fortsatt er uvisst etter opprulling av forskningsfusk. Granskningskommisjonen har enda ikke avlevert sin rapport.

Et relativt lite antall biopsier viste aneuploide og tetraploide forandringer i forhold til diploide. Fordelingen kan ha vist seg annerledes hvis samtlige leukoplakier var undersøkt med henblikk på DNA- ploiditet.

2.3.12 Tidligere kreft i munnhulen

1 pasient hadde tidligere hatt kreft i munnhulen.

2.3.13 Bruk av NSAIDs

3 (9.1 %)pasienter hadde brukt NSAIDs regelmessig som en del av behandling av kronisk lidelse. (30 ikke journalført).

Av disse var:

- 1 leukoplaki var aneuploid og ikke dysplastisk
- 1 leukoplaki tetraploid og moderat dysplastisk
- 1 leukoplaki diploid og ikke dysplastisk.

Som tidligere nevnt har COX2- hemmere vist seg å hemme dysplasi i rotteforsøk, og vi syntes det kunne være interessant å undersøke dette nærmere. Men da vi kun fant tre pasienter som hadde brukt NSAIDs, var materiale for lite til å si noe om NSAIDs har eventuelle effekter.

2.3.14 Hjerte- og karsykdommer

Ja: 13 (39.4 %)

Nei: 20 (60.6 %) ⁶¹

13 av pasientene hadde hjerte-karsykdom.

2.3.15 Revmatiske sykdommer

Ja: 3 (9.1 %)

Nei: 30 (90.1 %) ⁶²

3 av pasientene hadde revmatisk sykdom.

Dette parameteret inkluderte vi i studien pga. relasjonen til NSAIDs, da dette er et medikament som gjerne anvendes regelmessig i behandling av revmatisk sykdom.

2.3.16 Behandling

Incisjonsbiopsi	Eksisjonsbiopsi	Kirurgi ⁶³	Laser	PDT ⁶⁴	Observasjon
23	13	10	1	3	-

Pasienter inndelt etter behandling.

Flere av pasientene fikk utført mer enn en behandlingstype.

⁶¹ nei, er her ensbetydende med ikke journalført.

⁶² Nei, er her ensbetydende med ikke journalført.

⁶³ Kirurgi er her ensbetydende med ny behandling av enten incisjonsbiopsi, eksisjonsbiopsi, laser eller PDT

⁶⁴ Fotodynamisk terapi

Vi har ikke registrert hvilken forandring som ble behandlet med de ulike terapiformene, men kun nedtegnet hvilke behandlinger personen fikk. Hadde vi koblet behandling til hver enkelt slimhinneforandring, kunne vi ha fått inntrykk av hvordan hver enkelt leukoplaki var blitt behandlet. Derimot har vi fått et generelt inntrykk av hvilke behandlingsmetoder som er mest anvendt.

2.3.17 Residiv

- Residiv: 6 (18,2 %) av pasientene.
- Ikke residiv: 27 (81,8 %) av pasientene.

Vår studie viser residiv hos 18,2 %.

I litteraturen varierer andel residiv fra 10 til 34 %⁶⁵.

2.3.18 Oppfølging

- 9 (27.2 %) av pasientene er fortsatt under kontroll ved avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Det Odontologiske fakultet i Oslo. 24 (72.7 %) er det ikke. Det vil si at de er dimmitert, har falt ut av systemet, eller tilbakeført til henviser.
- Gjennomsnittlig antall kontroller per pasient er 2,6 kontroller, over en tidsperiode på gjennomsnittlig 14 måneder.
Som kontroll har vi ikke medregnet biopsitagning eller suturfjerning.
- 15 (45.5 %) av pasientene er dimmitert. Det vil si at det er sendt epikrise til henvisende tannlege som videre følger opp pasienten.
- 18 (54.5 %) av pasientene er ikke dimmitert. Det vil si at de har vært inne til kontroll i løpet av det siste året, eller at de har falt ut av systemet.

⁶⁵ P.S. van der Hem, J.M. Nauta, J.E. van der Wal, J.L.N. Roodenburg. The result of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. Jun. 2004

- 11(33.3 %) er verken dimmitert eller under kontroll. Disse pasientene har tilsynelatende ikke blitt fulgt opp. Det kan være at noen er dimmitert uten at dette er journalført. Da dette omfatter hele 33,3 % av pasientene, må vi tro at noe skyldes mangelfull journalføring. Dersom disse pasientene ikke er fulgt opp er dette svært alvorlig da det kan ha konsekvenser for den enkelte pasient.

2.4 Diskusjon

Vi har i vår retrospektive pasientundersøkelse undersøkt forekomst, kjønnsfordeling, aldersfordeling, behandling og oppfølging av pasienter med orale leukoplakier, samt at vi har valgt å analysere risikofaktorer som er knyttet til malign utvikling av leukoplakier.

Risikofaktorene er kjent fra litteraturen, og brukt i tidligere studier.

Blant 378 pasienter som var inne til biopsitaking ved avdeling for oral kirurgi og oral medisin i tidsperioden januar 2002 til mars 2005, fant vi en prevalens på 2,9 % per år av pasienter med klinisk diagnose leukoplaki. Kjønnsfordelingen viste en høyere forekomst hos kvinner enn menn, med en ratio på henholdsvis 1:8. Gjennomsnittsalderen var 61,2 år.

Ved analyse på risikofaktorer viste det seg at 63,6 % var røykere, og 12,1 % var tidligere røykere. Hos 9,1 % av pasientene var røyking ikke journalført, og hos 44 % av røykerne var det ikke differensiert mellom bruk av rulletobakk og filtersigaretter.

6 % av pasientene hadde et journalført høyt alkoholforbruk. Hos 88 % av pasientene var alkoholbruk ikke journalført, og det kan derfor være flere med høyt inntak blant disse pasientene.

34 % av pasientene fikk diagnostisert dysplastiske forandringer, og 15,1 % carcinoma in situ.

Ved sammenhold av røyking og dysplasi, så man en forskjell mellom hele gruppen av røykere med ikke røykere. Røykere med dysplasi utgjør 18,2 %. Ikke røykere med dysplasi utgjør 15,2 %.

Ved inndeling av leukoplaki viste det seg å være en høyere forekomst av homogene i forhold til ikke homogene, med en fordeling på henholdsvis 47,7 % og 37,7 %.

15,1 % av leukoplakiene var ikke journalført hvorvidt de var homogene eller ikke-homogene.

Ved undersøkelse av lokalisasjon, viste det seg at forekomsten av leukoplaki var høyest i tunge, kinnslimhinne og munnulv.

Ploidiundersøkelse viste at hovedparten av forandringene var diploide(37,7 %).

3,7 % og 5,7 % var henholdsvis tetraploide og aneuploide. Hos 52,8 % var ploidiundersøkelse ikke foretatt. Ploidiundersøkelse brukt som prognostisk markør er for tiden stoppet da bakgrunns materialet for denne teknikken er under vurdering og i søkelyset for forskningsjuks.

24,2 % av pasientene hadde positive registrerte Candida albicans prøver. 48,5 % av pasientene var ikke registrerte med henblikk på Candida albicans verken klinisk eller histopatologisk.

Det ble foretatt incisjonsbiopsi og eksisjonsbiopsi på henholdsvis 23 og 21 leukoplakier. Videre ble det gjort reeksisjon på 10 forandringer. Det var residiv på 18,2 %.

Gjennomgående i undersøkelsen er det høye tall av ikke journalførte variabler som burde vært tatt med. Det anbefales derfor at det tillages standardiserte skjemaer til hjelp ved journalopptak av pasienter med orale leukoplakier. Dette vil gavne pasienten ved at kvaliteten på behandling bedres og at forskningsmuligheter på materialet øker.

Når det gjelder røyking, er dette en betydningsfull risikofaktor som det er mulig å påvirke. Kanskje bør det legges større vekt på å forsøke å påvirke pasientene til å slutte å røyke. Man kan for eksempel skrive ut resepter på nikotinplaster eller nikotintyggegummi som en start.

Oppfølging av pasientene er et annet tema av interesse. Dessverre ble det ikke mulig for oss å skille hvilke pasienter som hadde fått lengst oppfølging og visa versa. Men det var påfallende mange pasienter som verken var dimmitert eller under kontroll. Denne gruppen utgjorde 33 %. Hva dette skyldes er det vanskelig å si, men muligvis kan det være feil/ mangelfulle journaler som er årsaken. Hvis dette er tilfelle, vil det trolig forbedre seg nå når det er innført elektronisk journal som er mer oversiktlig og standardisert.

Et annet tema vi ønsker å påpeke er behandlingen av de pasientene hvor det ble foretatt ploidiundersøkelser. Pasientene med diploide leukoplakier har fått beskjed om at de har en god prognose i motsetning til de med aneuploide forandringer. Sistnevnte gruppe har dermed fått en tettere oppfølging. Som tidligere nevnt vet man ikke hvor holdbar denne prognostiske markørteorien er, da forskeren bak denne teorien er under granskning. Men hvis det viser seg at dette ikke er evidens basert vitenskap, bør de berørte pasienter bli informert om dette. Nye prognostiske vurderinger av disse pasientene er kanskje nødvendig for å kunne ivareta pasientene på best mulig måte.

2.5 Ettetanke

Dette er første gang vi gjør en egen studie. Vi diskuterte hvordan vi skulle designe pasientundersøkelsen, og kom til enighet om et design vi syntes var bra. Likevel ser vi i ettertid at det er mye vi ville gjort annerledes, dersom vi skulle gjort det en gang til. Vi synes ikke vi fikk så mye informasjon ut av pasientmaterialet som vi ønsket. Dette skyldes flere forhold. I pasientmaterialet har vi med flere forandringer på samme pasient registrert dette uten eksempelvis å differensiere mellom homogene og ikke homogene. Tilsvarende gjelder registrering av lokalisasjon av flere leukoplakier. Det har derfor ikke vært mulig å sammenholde ulike kliniske og histologiske parametre, noe som hadde vært ønskelig. Vi registrerte heller ikke antall leukoplakier per pasient som et eget punkt. I ettertid hadde vi behov for denne informasjonen, og ble nødt til telle antall leukoplakier per pasient, ut fra antall registreringer under lokalisasjon, dysplasi og ploiditet.

For å gjøre registreringene enklere kunne man tallkodet forandringene. Da ville det samme nummeret følge forandringen ved registrering av klinisk utseende og histologisk beskrivelse. Eventuelt kunne man i stedet ha laget en egen rubrikk for hver leukoplaki.

Vi ville også ha notert hvor mange leukoplakier vi registrerte på den enkelte pasient.

Vi kan konkludere med at det er viktig å ha adekvat design på undersøkelsen, samt å ha klart hvilke faktorer man skal sammenligne. Vi skulle gjerne hatt mer tid, og i ettertid skulle vi ønsket å ha søkt om sommerstipend.

2.6 Forslag til journalstandardisering ved oral leukoplaki

Spesiell anamnese

Sykdommer

- Har pasienten hudsykdommer: Lichen Planus? Lupus Erythematosus?
- Tidligere malign sykdom?

Generell anamnese

- Røyker pasienten?
- Hvor lenge har pasienten røkt?
- Antall per dag?
- Filtersigaretter eller rulletobakk?
- Drikker pasienten alkohol?
- Hvor mange enheter i uken?

Status Presens

- Har pasienten mekanisk traume fra protese, tenner, eller skarpe fyllingskanter?
- Er pasienten kinnbiter?
- Har pasienten Candida albicans infeksjon?
- Har pasienten geografisk tunge?
- Har pasienten tobakksassosiert hyperkeratose?
- Kan forandringen skapes bort?
- Lokalisasjon?
- Homogen? Ikke homogen?

Behandling

- Observasjon?
- Biopsi?
- Laser?
- PDT?

Rekvirering av histopatologiske prøver

- Dysplasi?
- Carcinoma in situ?
- Candida Albicans infeksjon?
- (ploidi us)?

Oppfølgingsintervall

- Oppfølgingsintervall/ Hyppighet?
- Dimmitert dato?
- Epikrise sendt?

3 Litteraturliste

Fagbøker

- Oral pathology, Regezi, Sciubba, Jordan
- Oral Pathology, Reichart, Philipsen
- Predictive Markers in Oral Premalignancies and Early Stage Carcinomas, Sudbø
- Innføring i forskningsmetodologi, Lund
- Epidemiologi og Evidens
- Oral and maxillofacial surgery, Pedler, Frame
- Oral surgery for the general dentist, Sailer, Pajarola

Artikler mm.

- Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. The Cochrane library 2005. volum 4.
- Majumder M, sikdar N, Paul R.R, Roy B. Increased Risk of Oral leukoplakia and Cancer among Mixes tobacco users carrying XRCC1 variant Haplotypes and cancer Among Smokers carrying Two Risk Genotypes: One on Each of Two Loci, GSTM3 and XRCC18Codon 280). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005. 14(9) sept.
- Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G, Kuruvulla B, Mathew B, Somanathan T, Maxwell D, Zhang ZF. Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an indian population. Int. J. Cancer 2000. vol 88 129-134
- Herlofson BB. Forelesningshefte.
- Haya-Fernández, Bagán, Murillo-Cortès, Poveda-Roda, Calabuig. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Diseases 2004. vol 10
- Sudbø J, Samuelsson R, Risber B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Ounternvold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner Å. Risk makers of Oral Cancer in Clinically Normal Mucosa As an Aid in Smoking Cessation Counseling. Journal of Clinical Oncology 2005. vol 23 nr 9.
- Poate TWJ, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. Oral Diseases 2006, 12, 22-26.

- Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. *Int. J.Oral Maxillofac. Surg.* 2001. 30, 402-406
- Sudbø j, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncology* 2001. 37, 558-565.
- Silverman S, Rozen R. Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *JADA* 1968. vol. 76, April.
- Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1987. vol 95(6):449-55.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncology* 2005
- Chandu A & Smith AC.H.. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches : outcomes and factors affecting recurrence. *International Journal of oral and maxillofacial surgery* 2005. Vol. 34, 4.
- Van der Hem PS, Nauta JM, Van der Wal JE, Roodenburg JLN. The result of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncology* 2005. vol 41, 31-37.
- Chen H-M , Yu C-H, Tu P-C, Yeh C-Y, Tsai T, Chiang C-P. Successful Treatment of Oral Verrucous Hyperplasia and Oral Leukoplakia With Topical 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy. *Lasers in Surgery and Medicine* 2005.vol 37:114-122. 2005.
- J.L.Mulshine. Randomized, phase IIB trial of the Cyclooxygenase inhibitor Ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal Leukoplakia.. *Clinical Cancer Research* 2004. vol. 10: 1565-1573,
- Marley JJ, Cowan CG, Lamey P-J, Linden GJ , Johnson NW, Warnakulasuriya K.A.A.S. Management of potentially oral mucosal lesions by consultant UK oral and maxillofacial surgeons. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*(1996) 34, 28-36.
- www.iob.uio.no/forskning/celler/teknikk/biopsi.html

Takk til

- Veileder: 1.amanuensis, dr. odont Bente Brokstad Herlofson, avd. for oral kirurgi og oral medisin.
- Professor Hanna Strømme Koppang, avd. for oral patologi.
- IT-avdelingen